

231



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ N.º de publicación: ES 2 037 621

⑫ Número de solicitud: 9201522

⑤ Int. Cl.<sup>5</sup>: A61K 9/52

A61K 9/66

⑫

# SOLICITUD DE PATENTE

A1

⑫ Fecha de presentación: 21.07.92

⑩ Prioridad: 22.07.91 CH 02178/91

⑬ Fecha de publicación de la solicitud: 16.06.93

⑬ Fecha de publicación del folleto de la solicitud:  
16.06.93

⑦ Solicitante/es:  
Debio Recherche Pharmaceutique S.A.  
146, route du Levant  
Martigny, CH

⑦ Inventor/es: Orsolini, Piero y  
Heimgartner, Frédéric

⑦ Agente: Curell Suñol, Marcelino

⑤ Título: Procedimiento para la preparación de microesferas de material polímero biodegradable.

## ⑤ Resumen:

Procedimiento para la preparación de microesferas de material polímero biodegradable para la constitución de una composición destinada a la liberación prolongada y controlada de sustancias medicamentosas peptídicas, incorporando dicho microesferas dicha sustancia medicamentosa.

Consiste el procedimiento en convertir primeramente un péptido o sal de péptido soluble en el agua en un péptido, respectivamente una sal de péptido, insoluble en el agua. Las etapas subsiguientes recurren a continuación a la preparación de una emulsión orgánica acuosa, y después a la extracción del solvente orgánico en un exceso de medio acuoso.

COPIA DE LA Biblioteca de  
Patentes de España  
Deposito de la Oficina Española de Patentes y Marcas  
03/07/93

## DESCRIPCION

La presente invención tiene por objeto un procedimiento de preparación de microesferas de material biodegradable, para la constitución de una composición destinada a la liberación prolongada y controlada de sustancias medicamentosas peptídicas, incorporando dichas microesferas de material polímero biodegradable la sustancia medicamentosa.

El procedimiento consiste en convertir primeramente un péptido o sal de péptido soluble en el agua en un péptido, respectivamente una sal de péptido insoluble en el agua, y después en poner en suspensión dicho péptido, respectivamente sal de péptido, en una solución de material polímero biodegradable, en convertir dicha suspensión en una emulsión de tipo aceite en agua y finalmente aislar las microesferas de polímero biodegradable después de transferencia de la emulsión aceite en agua en un exceso de medio acuoso.

Se han propuesto diversas soluciones hasta el presente para la preparación de composiciones con liberación prolongada y controlada de sustancias medicamentosas, que utilizan la fabricación de implantes biodegradables, la microencapsulación o la preparación de matrices porosas biodegradables que se presentan, por ejemplo, en forma de microesferas o micropartículas de dimensiones diversas. Se pueden citar a este fin EP-A -0052510 para la microencapsulación por separación de fases de drogas hidrosolubles y EP-A-0058481 o US-A -3.976.071 para la preparación de implantes o de matrices porosas biodegradables a base de polilactido o copolilactido glicólico esencialmente. Estas técnicas recurren a la disolución previa en un solvente orgánico del polímero o copolímero biodegradable utilizado como soporte, en caso necesario a la disolución de la sustancia medicamentosa misma.

Otras técnicas, que conducen también a la formación de microcápsulas o de microesferas, recurren a unos procedimientos de emulsiónado, consistiendo la fase esencial de dichos procedimientos en obtener una emulsión de tipo aceite en agua a partir de una solución orgánica de material polímero y de una solución acuosa de péptido -ver a este fin US-A-4.384.975, 3.891.570, 4.389.330, 3.737.337, 4.652.441 o WO -90/13361-. En todos los casos sin embargo, el técnico está forzado a desarrollar unas técnicas complejas y difíciles de dominar, a fin de reducir al mínimo las pérdidas de sustancias activas peptídicas eminentemente hidrosolubles, como por ejemplo el doble emulsiónado.

Tratándose de utilizar, en el curso de dicho procedimiento, la formación de una emulsión de tipo aceite en agua seguida de su transferencia en un medio acuoso, la invención permite contra todo lo esperado superar ventajosamente los defectos de las técnicas conocidas hasta el presente.

En efecto, procediendo primeramente a la conversión de un péptido o derivado peptídico hidrosoluble en un péptido, respectivamente una sal de péptido, insoluble en agua, la invención ofrece al técnico un medio particularmente original de sacar partido de las solubilidades relativas de los ingredientes utilizados, más particularmente de los

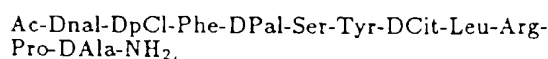
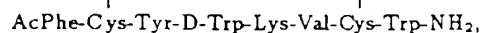
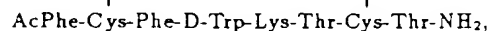
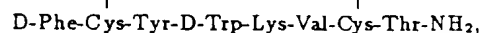
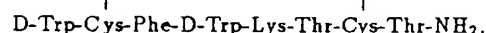
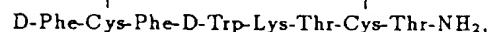
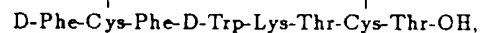
solventes y "no solventes" utilizados.

La invención tiene más precisamente por objeto un procedimiento que se caracteriza por el hecho de que:

- a. se convierte un péptido o una sal de péptido soluble en el agua en un péptido, respectivamente una sal de péptido insoluble en el agua;
- b. se pone en suspensión dicho péptido, respectivamente sal de péptido insoluble en el agua en un medio orgánico que contiene el material polímero biodegradable en estado disuelto;
- c. se dispersa dicha suspensión orgánica en un medio acuoso que forma la fase continua de la emulsión resultante;
- d. se transfiere dicha emulsión en un exceso de medio acuoso y finalmente se separan de la fase líquida las microesferas así obtenidas.

Según la invención, por "sustancia medicamentosa peptídica" se define esencialmente un polipéptido natural o sintético, fisiológicamente activo, que comprende de 3 a 45 ácidos aminados. Numerosos son los polipéptidos que se pueden tratar de acuerdo con el procedimiento de la invención, en particular la oxitocina, la vasopresina, la corticotrofina, la calcitonina, el factor de crecimiento epidérmico (EGF), la prolactina, la inhibitina, el interferon, la somatostatina, la insulina, el glucagon, el factor natriurético auricular (ANF), la endorfina, un inhibidor de la renina, la hormona de liberación de la luteinostimulina (LHRH), la hormona de liberación de la hormona de crecimiento (GHRH), el péptido T o uno de sus análogos u homólogos sintéticos.

A título preferente, se pueden citar unos polipéptidos tales como el LHRH o la somatostatina, o también uno de sus homólogos o análogos sintéticos tales como



(pyro) Glu-His-Trp-Ser-Tyr-D-Trp-Leu-Arg-Pro-Gly-NH<sub>2</sub>,  
 (pyro) Glu-His-Trp-Ser-Tyr-D-Phe-Leu-Arg-Pro-Gly-NH<sub>2</sub>,  
 (pyro) Glu-His-Trp-D-Ser-Tyr-D-Leu-Leu-Arg-Pro-Gly-NHR<sup>1</sup>,  
 (pyro) Glu-His-Trp-Ser-Tyr-D-Trp-Leu-Arg-Pro-NHR<sup>1</sup>,

(R<sup>1</sup> = alquilo inferior).

Esta lista no es sin embargo exhaustiva.

La primera fase del procedimiento consiste en convertir, por medio de las técnicas usuales, un péptido o una sal de péptido soluble en el agua en un péptido, respectivamente una sal de péptido, insoluble en el agua. Por "soluble en el agua", se entiende un péptido o derivado peptídico que posea una solubilidad en el agua superior o igual a 0,1 mg/ml a 25°C, preferentemente superior o igual a 1,0 mg/ml.

Por "insoluble en el agua" se entiende un péptido o derivado peptídico que posea una solubilidad en el agua inferior o igual a 0,1 mg/ml a 25°C. Unas sales de péptidos tales como el palmitato, el tannato, el estearato o el palmitato a esta definición.

A título de material polímero biodegradable, se utilizan muy comúnmente unos polímeros tales como un polilactido, un poliglicólido, un copolímero de ácidos láctico y glicólico, un poliéster tal como un polialquilenfumarato o succinato, o también un polioctoéster, un poliacetal o un polianhídrido.

A título de material polímero preferente, conviene citar los copolímeros de ácido láctico y glicólico (PLGA), en particular los copolímeros de ácido L- o D, L- láctico que contienen de 45 a 90% (moles %) de motivos ácidos láctico, respectivamente de 55 a 10% (moles %) de motivos ácido glicólico.

Se pueden citar al mismo título diversos polialquilenfumaratos o succinatos, en particular el poli-1,4-butilen-succinato, el poli-2,3-butilen-succinato, el poli-1,4-butilen-fumarato o el poli-2,3-butilen-fumarato. Estos polímeros son fácilmente preparados de acuerdo con la literatura o pueden ser obtenidos en el comercio especializado.

A título de solvente del material polímero elegido, se utiliza un solvente orgánico tal como el cloruro de metileno por ejemplo, en todos los casos un solvente que se comporta como un "no solvente" para el péptido o sal de péptido considerada.

Según la invención, una vez dicho péptido o sal puesto en suspensión en la solución orgánica de material polímero, ésta es incorporada a una cantidad predeterminada de un medio acuoso, muy generalmente agua adicionada con un agente tensioactivo apropiado. El objeto prebisto es la formación rápida de una emulsión homogénea, de tipo aceite en agua, realizando dicho medio acuoso la función de fase continua. Diversos factores intervienen en la preparación de dicha emulsión, que a su vez condicionan el tamaño o la estructura de las microesferas que resultan del proceso. Uno de los factores a tomar en con-

sideración es la velocidad de adición de la solución orgánica al medio acuoso; otro puede ser la temperatura o también la velocidad de agitación o la energía de dispersión (sonicación), influyendo este último parámetro en particular sobre el tamaño de las microesferas finales. Es del recurso del técnico utilizar los métodos y condiciones de emulsión apropiados al objetivo previsto.

En curso de realización de dicha emulsión, puede ser también ventajoso modificar la relación volumétrica de las fases en presencia, en particular disminuir el volumen inicial de la fase orgánica con respecto al de la fase acuosa. Según los casos, vista la volatilidad de los solventes orgánicos utilizados, el cloruro de metileno por ejemplo, una evaporación que interviene espontáneamente cuando tiene lugar la agitación puede ya resultar suficiente: en otros, se puede acelerar el fenómeno deseado practicando una evaporación parcial, bajo presión reducida.

Una vez estabilizada la emulsión orgánica - acuosa, ésta es transferida en una cantidad excedente de medio acuoso, muy generalmente agua. Dicha operación prevé ampliar el endurecimiento de las microesferas embrionarias formadas en la emulsión, por extracción del solvente orgánico aún presente en dichas microesferas. Esta operación prevé también eliminar simultáneamente las trazas aún presentes de agente tensioactivo que podrían subsistir en la masa de polímero en curso de endurecimiento terminal. Se observará que el agua es un "no solvente" tanto para el material polímero biodegradable, tal como el PLGA por ejemplo, como para la sal de péptido presente en el seno de dichas microesferas. Esta situación favorece la extracción necesaria de solvente residual del polímero, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> por ejemplo.

Después de transferencia de dicha emulsión en un exceso de medio acuoso, se recogen las microesferas endurecidas de acuerdo con las técnicas usuales, por ejemplo la centrifugación, la filtración o la decantación. Se efectúan también lavados, purificaciones y secados.

Una de las ventajas del procedimiento de la invención es que permite la obtención de microesferas cuyo tamaño puede ser controlado con precisión, realizándose antes control esencialmente cuando tiene lugar la preparación de la emulsión (velocidad de agitación por ejemplo). Otra ventaja se refiere al porcentaje de carga peptídica particularmente elevado que se puede obtener, 5, 10 o incluso 20% en peso o más según los casos. Además, el rendimiento de la incorporación del péptido o sal de péptido es particularmente elevado; esto es particularmente debido a la conversión previa del péptido considerado de derivado hidrosoluble en derivado insoluble en el agua, tal como una sal por ejemplo.

Las microesferas obtenidas de acuerdo con el procedimiento de la invención a partir de los ingredientes mencionados se utilizan entonces, después de una esterilización adecuada, para la preparación de suspensiones destinadas a una administración por vía parenteral, por ejemplo inyección intramuscular o subcutánea.

La invención se ilustra por medio de los ejemplos siguientes. Dichos ejemplos no son en ningún caso limitativos en cuanto a las sustancias utili-

zadas a condiciones operacionales utilizadas.

#### Ejemplo 1

3 g de acetato de D-Trp<sup>6</sup>-LHRH de fórmula:

(pyro) Glu - His - Trp - Ser - Tyr - D - Trp - Leu  
- Arg - Pro - Gly - NH<sub>2</sub>

se han convertido en pamoato correspondiente, por medio de las técnicas usuales. Finamente pulverizada, esta sal se presenta en forma de micropartículas de dimensión media de aproximadamente 10 micrones, de estructura amorfa. Solubilidad: inferior a 0,025 mg/ml en H<sub>2</sub>O a 40°C.

0,280 g de pamoato de D-Trp<sup>6</sup>-LHRH se ponen a continuación en suspensión en 20 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, y después dicha suspensión se adiciona a 20 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> que contienen en estado disuelto 1,720 g de copolímero de ácidos D,L-láctico y glicólico (PLGA) 75:25 (moles % / viscosidad inherente 0,82 en HFIP). La mezcla se efectúa a temperatura ambiente, bajo agitación, de manera que se obtenga una suspensión perfectamente homogénea.

La suspensión resultante ha sido a continuación descargada de una sola vez en 500 ml de solución de metoxixelulosa al 0,075% en agua y la agitación de la mezcla ha proseguido durante aproximadamente 90 min a temperatura ambiente (velocidad de agitación 900 vueltas/min). La evolución de la emulsión es seguida periódicamente, de mediana cada 30 min. por extracción de una muestra y examen de las microesferas presentes al microscopio.

Una vez terminada la agitación (estabilización de la reducción del tamaño de las microesferas), dicha emulsión es transferida en una sola vez a 2 l de agua mantenida a aprox. 10°C, siendo agitada la mezcla hasta su homogeneización.

Las microesferas de PLGA han sido aisladas de la mezcla de reacción y purificadas por una sucesión de centrifugaciones que alternan con lavado con H<sub>2</sub>O, y finalmente filtradas y secadas bajo presión reducida. Se han recogido así 1,25 g (rdt 63%) de microesferas de PLGA que comprenden más de 96% de partículas de diámetro inferior a 100 micrones (max. a 55-85 micrones).

Después de análisis (disolución de la masa de PLGA, extracción y determinación del péptido por HPLC), se constata que el porcentaje de carga de las microesferas en pamoato de D-Trp<sup>6</sup>-LHRH es de 9,05% en peso (teórico: 10%).

Las microesferas así obtenidas han sido a continuación sometidas a una esterilización por rayos gamma y puestas en suspensión en un vehículo estéril apropiado. Los ensayos in vivo (dosificación del porcentaje de testosterona sanguínea en unas ratas machos) confirman la liberación regular de la substancia activa en por lo menos 21 días, que se traduce por un hundimiento del porcentaje de testosterona a unos valores de castración a contar de J4 (inyección en JO).

Duración (días)	Testosterona (ng/ml)
0	3,7
2	5,1
4	0,7
7	0,6
11	0,8
14	1,2
18	1,9
21	2,0
25	2,0

#### Ejemplo 2

Se ha procedido exactamente según el procedimiento del Ejemplo 1, a excepción del empleo de 0,560 g de pamoato de D-Trp<sup>6</sup>-LHRH para 1,440 g de PLGA 75:25 (moles %).

Se han recogido 1,49 g (rdt 75%) de microesferas de PLGA que comprenden más de 90% de partículas de diámetro inferior a 100 micrones.

Porcentaje de carga: 16.3% en peso (teórico: 20%).

#### Ejemplo 3

Se ha operado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, a partir de 0,140 g de pamoato de D-Trp<sup>6</sup>-LHRH y 0,860 g de poli-1,4-butilen-succinato (viscosidad inherente aprox. 0,35 en HFIP).

La emulsión orgánica-acuosa resultante ha sido transferida en una sola porción a 500 ml de agua y la mezcla resultante sometida a los tratamientos sucesivos de centrifugación y lavado con H<sub>2</sub>O, filtración y finalmente secado bajo presión reducida para dar 0,52 g (rdt 52%) de microesferas de polisuccinato.

Porcentaje de carga: 2,87% en peso (teórico: 10%).

#### Ejemplo 4

Se ha convertido primeramente el acetato de un análogo de somatostatina de fórmula

D-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys-Trp-NH<sub>2</sub>

en pamoato correspondiente según las técnicas usuales, para obtener unas partículas de dimensión media de 10 micrones aproximadamente.

0,266 g de dicho pamoato y 1,734 g de PLGA 75:25 (moles %) se han utilizado a continuación de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1. Después de descarga de la emulsión orgánica-acuosa en 2 l de H<sub>2</sub>O a 10°C homogeneización, después centrifugación y tratamiento ulteriores como se ha indicado más arriba, se han recogido 1,23 g (rdt 62%) de microesferas de PLGA que comprenden más de 98% de partículas de un diámetro inferior a 100 micrones (max. a 40-65 micrones).

Porcentaje de carga: 8,7% en peso (teórico: 10%).

#### Ejemplo 5

Se ha procedido exactamente como se ha indicado en el Ejemplo 4, utilizando 0,532 g de pamoato de análogo de somatostatina para 1,468 g de PLGA 75:25.

Microesferas de PLGA: 1,21 g (rdt 60%).

(Ver Tabla en la columna siguiente)

Porcentaje de carga: 17,5% en peso (teórico: 20%).

Las microesferas así obtenidas, esterilizadas por medio de rayos gamma han sido finalmente puestas en suspensión en un vehículo estéril apropiado. Los ensayos in vivo (dosificación de la cantidad de análogo de somatostatina en el suero sanguíneo de ratas que han sufrido una inyección única en JO) confirman una liberación controlada de una cantidad detectable de sustancia activa en un periodo de 20 días (inyección i.m.).

Duración (días)	Dosificación del péptido (ng/ml)
0 + 3 horas	64,0
1	15,0
2	10,0
3	5,0
6	3,0
8	2,0
10	2,0
14	1,5
16	1,5
20	1,5

#### Ejemplo 6

3 g de acetato de un análogo de LHRG de fórmula

Ac - D - Nal - D - pCl - Phe - D - Pal - Ser - Tyr  
- D - Cit - Leu - Arg - Pro - D - AlaNH<sub>2</sub>

han sido convertidos en pamoato correspondiente según las técnicas usuales y tratados de forma que se obtengan unas partículas de dimensión media de aprox. 10 micrones.

0,317 de dicho pamoato y 1,683 g de PLGA 75:25 (moles %) han sido tratados a continuación de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, para dar finalmente 1,61 g (rdt 80%) de microesferas de PLGA que comprenden más de 94% de partículas de diámetro inferior de 100 micrones (max. a 55-85 micrones).

Porcentaje de carga: 9,05% en peso (teórico: 10%).

#### Ejemplo 7

Se ha procedido exactamente como se ha in-

dicado en el Ejemplo 6, utilizando 0,634 g del pamoato de análogo de LHRG para 1,366 g de PLGA 75:25.

Microesferas de PLGA: 1,70 g (rdt 85%).

Porcentaje de carga: 18,3% (teórico: 20%).

Las microesferas así obtenidas han sido a continuación sometidas a una esterilización por rayos gamma y puestas en suspensión en un vehículo estéril apropiado. Los ensayos in vivo (dosificación del porcentaje del análogo en el suero sanguíneo en las ratas machos) confirman la liberación regular de una cantidad biológicamente significativa de sustancia activa en por lo menos 24 días.

Duración (días)	Dosificación del péptido (ng/ml)
0 + 3 horas	47,1
1	48,9
2	52,2
3	46,9
6	50,4
8	40,1
10	42,1
14	29,8
16	33,5
20	33,0
24	25,6

Estos resultados son también confirmados por los análisis efectuados sobre unos sujetos sacrificados a J30: pérdida de peso de los testículos de por lo menos 80%, pérdida de peso de las vesículas seminales de por lo menos 90%.

#### Ejemplo 8

Se ha operado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, a partir de 0,05 g de pamoato de calcitonina de salmón y 1,0 g de copolímero de ácido de D,L -láctico/glicólico 50:50 (moles %).

Los ensayos standard in vivo confirman una liberación controlada de la sustancia activa en un periodo de aproximadamente 8 días.

## REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de microesferas de material biodegradable, constitutivas de una composición destinada a la liberación prolongada y controlada de sustancias medicamentosas peptídicas, incorporando dichas microesferas la sustancia medicamentosa, **caracterizado** porque:

- a) se convierte un péptido o una sal de péptido soluble en el agua en un péptido, respectivamente una sal de péptido, insoluble en el agua;
- b) se pone en suspensión dicho péptido, respectivamente sal de péptido insoluble en el agua en un medio orgánico que contiene el material polímero biodegradable en estado disuelto;
- c) se dispersa dicha suspensión orgánica en un medio acuoso que forma la fase continua de la emulsión resultante;
- d) se transfiere dicha emulsión en un exceso de medio acuoso y finalmente se separan de la fase líquida las microesferas así obtenidas.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado** porque antes de transferir la emulsión aceite en agua en un exceso de medio acuoso, se procede a una evaporación parcial del solvente orgánico que constituye la fase aceite.

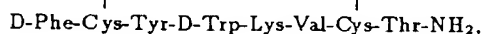
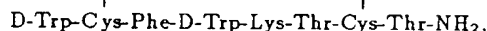
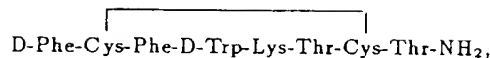
3. Procedimiento según la reivindicación 1 o 2, **caracterizado** porque la sustancia medicamentosa peptídica es un polipéptido natural o sintético que comprende de 3 a 45 ácidos amino-

4. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado** porque la sustancia medicamentosa se elige entre la oxitocina, la vasopresina, la corticotrofina, la calcitonina, el factor de crecimiento epidérmico (EGF), la prolactina, la inhibitina, el interferon, la somatostatina, la insulina, el glucagon, el factor natriurético auricular (ANF), la endorfina, un inhibidor de la renina, la hormona de liberación de la luteinostimulina (LHRH), la hormona de liberación de la hormona de crecimiento (GHRH), el péptido T o uno de sus análogos u homólogos sintéticos.

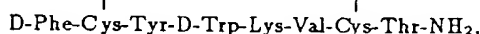
5. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado** porque la sustancia medicamentosa es el LHRH o la somatostatina o uno de sus análogos y homólogos sintéticos elegidos entre



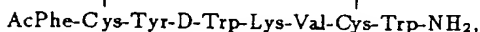
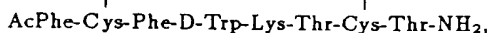
5



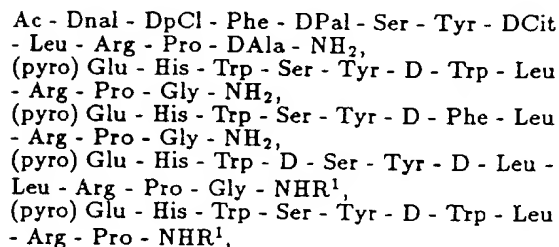
10



15



20



25

30

(R<sup>1</sup> = alquilo inferior).

35

6. Procedimiento según la reivindicación 5, **caracterizado** porque la sal de péptido insoluble en agua es un pamoato, tannato, estearato o palmitato.

40

7. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizado** porque el material polímero biodegradable es un poliláctido, un poliglicólido, un copolímero de ácidos láctico y glicólico, un poliéster tal como un polialquileno-fumarato o succinato, o también un poliortoéster, un poliactal o un polianhídrido.

45

8. Procedimiento según la reivindicación 7, **caracterizado** porque el copolímero de ácidos láctico y glicólico es un copolímero de ácido L- o D, L-láctico que contiene de 45 a 90% (moles) de motivos ácidos láctico, respectivamente de 55 a 10% (moles) de motivos ácido glicólico.

50

9. Procedimiento según la reivindicación 8, **caracterizado** porque el polialquileno-fumarato o succinato es un poli-1,4-butilensuccinato, poli-2,3-butilen-succinato, poli-1,4-butileno-fumarato o poli-2,3-butileno-fumarato.

55

60

65



OFICINA ESPAÑOLA  
DE PATENTES Y MARCAS  
ESPAÑA

⑪ ES 2 037 621

⑫ N.º solicitud: 9201522

⑬ Fecha de presentación de la solicitud: 21.07.92

⑭ Fecha de prioridad: 22.07.91

## INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑮ Int. Cl.<sup>5</sup>: A61K 9/52, 9/66

### DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
Y	ES-A-2009346 (DEBIOPHARM, S.A.) * Reivs. 1,2,3,5,7; pág.2, líneas 30-35, 40-45 *	1,4,5,7
Y	ES-A-2009347 (DEBIOPHARM, S.A.) * Reivs. 1,2,10; ejemplo 4; pág. 2, columna 2, líneas 5-6, 28-34; pág. 3, columna 3, líneas 3-4; pág. 3, columna 4, líneas 19, 21-27 *	1,4,5,7
A	EP-A-0292710 (AMERICAN CYANAMID COMPANY) * Reiv. 1; pág. 2, columna 2, líneas 1-11, 17-20, 34-35; pág. 3, columna 3, líneas 47-55; pág. 3, columna 4, líneas 37-43, 51-54; pág. 4, columna 5, líneas 49-52, 56-57 *	1,4,7
A	WO-A-9013361 (SOUTHERN RESEARCH INSTITUTE) * Reivs. 1,4,5,7,8,19; pág. 2, líneas 19-28; pág. 4, líneas 25-38; pág. 5, líneas 1-3; pág. 9, líneas 27-31; pág. 6, líneas 33-34; pág. 7, líneas 4-9; pág. 7, línea 35; pág. 8, líneas 9-11, 20 *	1,4,7
<b>Categoría de los documentos citados</b> X: de particular relevancia Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría A: refleja el estado de la técnica O: referido a divulgación no escrita P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud		
<b>El presente informe ha sido realizado</b> <input checked="" type="checkbox"/> para todas las reivindicaciones <input type="checkbox"/> para las reivindicaciones nº:		
Fecha de realización del informe 26.03.93	Examinador S. González Peñalba	Página 1/1